FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926 **THÈSE** N° .....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

ARSÈNE-PAUL DUGUYOT

Né à TOUCY (Yonne), le 24 Novembre 1883.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU Tricrésol Sulfonate de Calcium ET DE SON EMPLOI EN THÉRAPEUTIQUE

Président : M. CARNOT, *Professeur.*

MODERNE IMPRIMERIE
37, RUE GANDON
PARIS

LE DOYEN : M. ROGER

I. PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutiques générales	MARCEL LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	LÉON BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	NÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	GILBERT. BESANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TESSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.

II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. DE JONG	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (HENRY)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET FILS	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.

III. AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
RETTERER	Histologie.

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.	
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.
LÉRI	Clinique médicale.
LŒPER	Clinique médicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
RATHERY	Clinique médicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE de MON PÈRE,
le Docteur Emile DUGUYOT.

A MA MÈRE,
faible témoignage de ma grande affection
et ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Paul CARNOT,

Professeur de Thérapeutique à la Faculté,

à qui nous sommes reconnaissant de nous avoir fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage de profond respect.

A Monsieur le Docteur STODEL,

Maître de Conférences à la Sorbonne,
Médecin de la Sorbonne,

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, guidé dans ce travail, et a bien voulu mettre à notre disposition son savoir, son expérience et son dévouement, durant notre séjour auprès de lui.

Hommage de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Paul MATHIEU,

Chirurgien des Hôpitaux,
Professeur Agrégé à la Faculté.

en gage de respectueuse reconnaissance pour les marques d'intérêt et les encouragements qu'il n'a cessé de nous prodiguer au cours de nos études.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris.

Au moment de terminer nos études médicales, nous sommes heureux de pouvoir adresser l'expression de nos sentiments de vive reconnaissance aux Maîtres qui, dans les hôpitaux et dans les laboratoires, ne se sont point lassés de nous entourer de leurs conseils et qui, malgré le temps pris en raison d'obligations étrangères à notre volonté, nous ont témoigné toujours le plus affectueux intérêt et apporté l'aide la plus efficace.

Rendons d'abord un respectueux hommage à la mémoire de M. le Professeur POIRIER et de M. le Professeur C.-E. SCHWARZ, dont les leçons si remarquables furent autrefois la base de notre instruction chirurgicale.

C'est dans le service de M. le Professeur CHAUFFARD que nous avons pu apprécier l'enseignement qu'il nous donnait dans ses savantes cliniques médicales.

M. le Docteur BARIÉ nous initia ensuite aux difficultés de l'auscultation.

Nous avons appris l'art des accouchements avec M. le Professeur BAR, puis avec M. le Professeur BRINDEAU.

Enfin, M. le Professeur JEANSELME, dont nous avons suivi les leçons pendant quelques mois, nous initia aux difficultés du diagnostic dermatologique.

Qu'ils soient remerciés ici pour leurs excellentes leçons.

Plus tard, désireux de compléter certaines de nos connaissances médicales, nous avons eu l'occasion de suivre l'enseignement de M. le Professeur agrégé VILLARET, M. le Docteur DALCHÉ, M. le Docteur LAUBRY. Notre reconnaissance et l'hommage de notre respect leur sont également acquis. Enfin, nous avons aussi des sentiments particuliers

de gratitude à l'égard de M. le Professeur agrégé CAMILLE LIAN, médecin des hôpitaux, et nous gardons de lui le souvenir de sa parfaite bienveillance.

Nous tenons également à remercier bien sincèrement MM. COMAR qui ont bien voulu préparer aux Laboratoires CLIN le Tricrésol sulfonate de calcium à l'état pur et qui ont mis à notre disposition, soit sous forme de poudre cristalline, soit sous forme de sirop, toutes les quantités nécessaires à notre travail, et qui, de plus, nous ont largement ouvert leurs laboratoires de recherches où nous avons trouvé le matériel dont nous avons eu besoin. Qu'ils reçoivent ici, ainsi que M. TUTIN, l'hommage de notre reconnaissance pour les marques d'intérêt qui nous ont été si précieuses au cours de nos études.

Nous remercions également M. REBIÈRE et M. le Docteur MAURICE VINCENT de leurs conseils éclairés.

INTRODUCTION

Le Tricrésol sulfonate de calcium, dont nous nous proposons d'exposer dans ce travail quelques propriétés pharmacologiques et thérapeutiques, est un composé défini dérivant d'un monophénol, le crésol, qui, lui-même, est un des constituants de la créosote, substance très complexe.

La créosote fut découverte en 1832 par Reichenbach dans les produits de la distillation du goudron de bois, mais pendant longtemps on ignora sa composition exacte; des notions erronées s'imposèrent même sur la nature du corps auquel elle doit son activité thérapeutique. Tout récemment des données plus précises ont permis d'envisager d'un point de vue nouveau l'emploi médical de la créosote et de donner une place importante à l'un de ses constituants, le crésol, que l'on n'avait pas pris en considération jusqu'alors.

En dépit de l'incertitude dans laquelle on se trouvait en 1832 sur la constitution de la créosote, certaines de ses propriétés avaient été remarquées et l'étymologie de son nom (κρέας, chair; σωζω, je conserve) suffit à montrer que ses qualités antiseptiques avaient frappé les premiers observateurs.

Dès le début, la créosote fut proposée pour le traitement de la phtisie pulmonaire (Grandjean, Mignot, Kunkel, Reichenbach déjà nommé et Graefe). Elle reçut du rapport de Martin-Solon à l'Académie de Médecine un coup qui la fit tomber dans l'oubli jusqu'au moment où, en 1877, parurent les travaux de Bouchard et de Gimbert. C'est après cette époque que la créosote a pris dans le traitement de la tuberculose, une grande importance. Mais son emploi ne s'est pas limité à cette maladie et ses différentes qualités antiseptiques et balsamiques en ont fait généraliser l'emploi

à des affections moins graves, telles que la bronchite, le catarrhe et même le simple rhume, au cours desquelles s'imposait la nécessité d'une antisepsie de l'arbre respiratoire dans tous les cas où l'on pouvait être amené à craindre des localisations infectieuses.

Lorsque, ainsi que nous le verrons plus loin, on eut attribué au gaïacol l'activité thérapeutique de la créosote, on la remplaça dans ses applications médicales par le gaïacol ou par ses dérivés, ce qui paraissait marquer un progrès puisque l'on substituait à un mélange inconstant un composé chimique défini. Mais une nouvelle phase se présente à l'heure actuelle dans l'histoire thérapeutique de la créosote, grâce à la mise en lumière de l'importance du crésol dans la composition de la créosote et à la préparation d'un dérivé maniable de ce phénol, le Tricrésol sulfonate de calcium.

C'est ce dernier corps que nous étudions dans le présent travail en passant en revue les résultats de recherches préliminaires concernant : la toxicité sur l'animal; l'action sur l'appareil respiratoire et sur l'appareil circulatoire ; l'action sur le sang. Nous présentons de plus quelques observations de malades, surtout des tousseurs, sur lesquels le Tricrésol sulfonate de calcium nous a donné des résultats thérapeutiques intéressants.

Nous exposerons donc : 1° les raisons qui ont amené les chimistes, sur l'indication des thérapeutes, à chercher et à préparer un nouveau corps défini dérivé d'un des constituants de la créosote; 2° un début d'études pharmacodynamiques de ce corps; 3° des observations des malades.

CHAPITRE I.

La Créosote. — Ses constituants. — Quelques dérivés des constituants de la Créosote.

La créosote officinale est extraite du goudron de hêtre. C'est un liquide huileux, incolore ou faiblement coloré en jaune, qui s'oxyde assez rapidement à l'air, prenant une couleur plus foncée. Son odeur forte est distincte de celle du phénol et très analogue à celle du goudron. Sa saveur est brûlante et caustique. Ce liquide est très peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, l'éther, la glycérine, l'acide acétique et le sulfure de carbone. Elle constitue elle-même un très bon dissolvant du phosphore et du soufre.

Assez rapidement on a su que la créosote n'était pas un principe unique, mais il faut remonter à 1858 pour trouver la première indication d'un corps défini extrait de la créosote, le créosol, isolé à cette époque par Hlasiwetz et Barth.

Par la suite on admettait que le créosol ne formant qu'une petite partie de la créosote, celle-ci devait son activité au gaïacol représentant de 60 à 90 0/0 de sa masse avec en plus du créosol, quelques monophénols.

Béhal et Choay (*Société de Pharmacie de Paris*, 1895) firent les premiers une analyse quantitative de la créosote, analyse qui constitue le premier document exact sur la question.

On peut résumer rapidement le long et important mémoire de ces savants dans le tableau suivant qui donne la composition centésimale de la créosote de hêtre :

Phénol ordinaire	5,20
Orthocrésol	10,40
Méta et paracrésol	11,60
Orthoéthylphénol	3,60
Metaxylénol	3,00
Phénols divers	6,00
Gaïacol	25,00
Créosol et homologues	35,00
Total	100,00

Cette analyse fait ressortir à premier examen : 1° une teneur en gaïacol de beaucoup inférieure à celle qui était jusqu'alors admise (60 à 90 0/0); 2° une teneur en crésols (ortho, méta et para) presque égale à celle du gaïacol; 3° une teneur élevée en créosol et homologues.

Le dosage des constituants de la créosote par la distillation fractionnée qui consiste à recueillir, par paliers, entre 200 et 220°, les substances passant à température constante, est entaché d'une erreur provenant de l'entraînement important que les différents constituants subissent les uns par rapport aux autres.

Par exemple, dans la partie de la créosote distillant entre 200 et 210° on trouve 5 0/0 de phénol qui ne bout qu'à 180°, et 35 0/0 de créosol qui bout à 220°. Cette cause d'erreur étant évitée par une méthode d'analyse mieux appropriée, les données acquises récemment sur la composition centésimale de la créosote ont modifié celles que nous possédions jusqu'à présent et établi que les trois principaux constituants de la créosote de hêtre se répartissent ainsi :

Gaïacol.	20 à 24 0/0
Créosol.	30 à 34 0/0
Crésol.	40 0/0

La prédominance du crésol dans la créosote légitime l'emploi thérapeutique de cette substance qui, par ailleurs, peut être rendue très maniable lorsqu'on la transforme en crésol-sulfonate de calcium. Avant de nous occuper de ce dernier corps, nous allons indiquer rapidement la structure chimique des trois corps ci-dessus mentionnés.

Le *gaïacol* est un éther d'un diphénol, c'est-à-dire la méthylpyrocatéchine :

$$C^6H^4 \begin{cases} OH \\ O.CH^3 \end{cases}$$

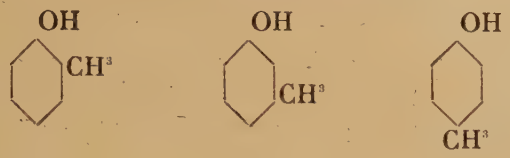
Le *créosol* peut être envisagé comme un gaïacol méthylé ainsi que le montre sa formule :

$$C^6H^3 \begin{cases} CH^3 \\ OH \\ O.CH^3 \end{cases}$$

Le *crésol* est un dérivé du phénol, c'est le méthylphénol :

$$C^6H^4 \begin{cases} OH \\ CH^3 \end{cases}$$

Le crésol, comme tous les corps aromatiques, comporte deux substitutions dans le noyau benzénique, existe sous trois formes isométriques que l'on formule comme suit :



ortho méta para

Ces trois formes se rencontrent concurremment dans la créosote, de telle sorte que, pour abréger, on peut désigner sous le nom de *Tricrésol* l'ensemble des trois crésols : ortho, méta et para, que l'on y trouve et dont le Tricrésol sulfonate de calcium est un dérivé.

L'emploi, en thérapeutique, de la créosote et de ses constituants présente un certain nombre d'inconvénients : la saveur et l'odeur particulièrement désagréables de ces produits les font accepter avec beaucoup de difficulté par les malades; l'action irritante que ces médicaments exercent sur les muqueuses provoque fréquemment des phénomènes d'intolérance.

On a donc cherché à préparer des médicaments en exerçant des actions chimiques soit sur la créosote totale, soit sur la substance que l'on considérait comme son principe actif, le gaïacol; mais si les médicaments obtenus au moyen de la créosote totale ont conservé une activité thérapeutique analogue à celle du produit initial, il n'en est pas de même pour ceux qui sont dérivés du gaïacol : leur emploi a marqué une régression dans la thérapeutique créosotée. En outre la saveur, l'odeur et l'action irritante de la créosote n'ont pas disparu et persistent dans ces différents composés. D'ailleurs ces composés sont insolubles ou peu solubles dans l'eau et ne sont guère administrés que sous forme de pilules, ce qui est défavorable à la fois à l'action médicamenteuse et à la tolérance stomacale.

Dérivés de la créosote totale :

Nous passerons rapidement en revue les principaux de ces agents thérapeutiques.

Le *carbonate de créosote* (créosotal) renferme 92 pour 100 de son poids en créosote. Il a sur la créosote les avantages de n'être pas caustique et d'être mieux toléré par les voies digestives (Sicard, de Plauzolles).

Le *phosphate de créosote* (phosote) est un liquide sirupeux, incolore lorsqu'il est pur, qui contient 90 pour 100 de créosote et 20 pour 100 d'anhydride phosphorique ; il est insoluble dans l'eau et la glycérine, soluble dans l'alcool et dans l'éther (Brissonnet).

Le *tannophosphate de créosote* (taphosote) est un liquide sirupeux, ambré, qu'on pourrait prendre pur (Brissonnet).

Le *phosphite de créosote* (phosphotal) découvert et étudié par M. Ballard, est très bien toléré; et un grand nombre de malades, qui ne pouvaient pas supporter le traitement créosoté, ont pris du phosphite de créosote pendant des mois entiers sans en éprouver d'inconvénients. De plus, il apporte avec lui un radical phosphoré dont la puissance tonique et reconstituante est un adjuvant précieux dans les maladies de poitrine où la désassimilation est très active. Mais ce corps qui a fait ses preuves dans le traitement de toute une série de maladies de l'appareil respiratoire (y compris la tuberculose) n'est pas — en raison de son odeur non dissimulée — supporté par tous les malades; et son insolubilité ne permet pas de l'administrer sous la forme de sirop, forme si commode dans le traitement de beaucoup de maladies, et en particulier de la toux, au cours de différentes affections, depuis la tuberculose jusqu'à la bronchite banale et au rhume.

Dérivés du gaïacol :

Carbonate de gaïacol (duotal). — Poudre cristalline, en aiguilles incolores, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool froid, insolubles dans l'éther, l'alcool à chaud, le chloroforme.

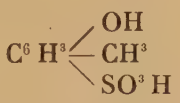
Benzoate de gaïacol (benzozol). — Poudre blanche cristalline, d'odeur gaïacolée, insoluble dans l'eau.

Phosphite de gaïacol. — Lamelles blanches, possédant une odeur de gaïacol, peu solubles dans l'eau.

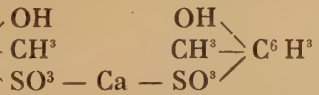
Tous ces dérivés de la créosote possèdent certains inconvénients, tels que la persistance d'une odeur désagréable, la saveur chaude et l'insolubilité dans l'eau.

Dérivés du crésol :

Tricrésol sulfonate de calcium. — Ces inconvénients n'existent pas dans ce dérivé des crésols. Nous avons montré précédemment que la créosote contient 40 0/0 d'un mélange des trois crésols : ortho, méta et para. Si l'on fait agir sur ces crésols l'acide sulfurique dans des conditions soigneusement déterminées, on obtient le remplacement d'un hydrogène du noyau benzénique par un reste SO^3H, et la formation d'acide crésol monosulfurique :



Cet acide donne avec les bases des sels neutres, solubles dans l'eau, inodores,

Le sel calcique : 

se présente sous la forme d'une poudre cristalline, blanche, inodore, extrêmement soluble dans l'eau. La solution aqueuse n'est pas irritante pour les muqueuses et peut être administrée par la bouche, sans donner de troubles gastriques ou intestinaux.

Résultant de l'action de l'acide sulfurique sur les trois crésols, l'acide crésol sulfurique et, par suite, le crésol-sulfonate de calcium obtenu, contiennent les trois formes isomériques : c'est pourquoi l'on désigne sous le nom de Tricrésol sulfonate de calcium ce nouveau dérivé d'un constituant de la créosote.

Le Tricrésol sulfonate de calcium possède la propriété de se dissocier progressivement, après administration, en régénérant lentement le crésol qui lui a donné naissance : il

semble donc présenter l'activité thérapeutique du crésol, tout en ayant perdu les propriétés organoleptiques qui ont fait, jusqu'à ce jour, obstacle à son utilisation.

C'est le composé ainsi défini que nous avons employé.

L'étude pharmaco-dynamique a été faite à l'aide de solutions aqueuses et nous avons administré aux malades le Tricrésol sulfonate de calcium en solution dans un simple sirop de sucre. Nous nous sommes abstenus d'ajouter à ce sirop aucun autre corps.

CHAPITRE II.

Propriétés physiologiques de la Créosote et de ses dérivés.

Absorption et élimination. — Absorbée facilement par les voies digestives, la créosote l'est également par la peau (Saillet) et le tissu cellulaire. Elle s'élimine par les poumons et surtout par les reins. L'élimination par les urines s'effectue sous forme de combinaisons avec le sulfate de potasse (créosotosulfate de potasse, Saillet); une petite quantité s'élimine sans modification.

Hanot a remarqué que, sous l'influence de la créosote, l'urobiline disparaît de l'urine des tuberculeux.

Toxicité. — Bouchard l'a étudiée chez le lapin au moyen d'injections sous-cutanées d'huile créosotée dans la proportion de 50 pour 100.

5 c.c. 6 de créosote par kilogramme tuent en deux heures trente minutes; 4 c.c. 24 de créosote par kilogramme tuent en vingt-quatre heures. Avec 3 c.c. 15, l'animal devient albuminurique, mais il guérit.

En faisant usage d'injections intraveineuses d'une solution à 1 pour 100 dans de l'eau alcoolisée, l'équivalent toxique est 0 c.c. 17, c'est-à-dire que pour tuer 1 kilogramme d'animal, par injection intraveineuse, il faut 0 c.c. 17. Si l'on étudie la quantité qu'on peut injecter pendant un grand nombre de jours sans inconvénient, on voit qu'une dose quotidienne de 0 c.c. 25 par kilogramme, en solution huileuse (une partie de créosote pour 3 d'huile) injectée sous la peau, est inoffensive pour le lapin. Or cette dose équivaudrait pour un homme de 60 kgr. à 15 grammes qu'on n'atteint jamais.

Action locale. — Appliquée sur la peau, la créosote pure produit une cuisson vive et, si le contact est prolongé, les lésions d'une brûlure au premier ou au second degré; sur les muqueuses l'action est plus énergique encore. Le simple

contact blanchit l'épiderme en le détruisant. En solution étendue la créosote perd sa causticité; elle devient simplement astringente.

Nutrition. — On admet généralement que, à dose thérapeutique, l'action de la créosote sur la nutrition est peu marquée. La preuve en a été faite par Bouchard, puis par Bravet; Bouchard a soumis pendant trente-quatre jours, à une observation rigoureuse un adulte bien portant de 65 kgr. La comparaison de la moyenne de l'état normal et de celle de la période médicamenteuse fit ressortir tout au plus une légère diminution de l'acide urique sous l'influence de la créosote.

Bravet expérimentant sur lui-même a prolongé l'expérience pendant quarante-trois jours. A 100 grammes près le poids n'a pas varié, et le taux de l'urée est resté le même pendant les deux périodes; seule la quantité d'urine émise en vingt-quatre heures a subi une légère augmentation.

La conclusion de ces deux expériences est qu'à faible dose la créosote ne modifie en rien la nutrition générale chez l'homme sain. Bravet a mis en relief ce fait qu'au contraire, chez les phtisiques, la courbe de l'urée s'élevait parfois notablement sous l'influence de la créosote; mais cette augmentation de l'urée, ajoute-t-il, n'est pas un effet direct de la créosote. Elle est la conséquence de l'amélioration survenue dans l'état général des malades, dont l'appétit renaît, et dont la nutrition devient plus active.

Appareil digestif. — La créosote pure produit dans la bouche une cuisson violente; si elle a été avalée, la déglutition devient impossible, il survient des vomissements.

En solution trop concentrée, elle est irritante pour l'estomac, aussi est-elle souvent mal tolérée même au titre de 1 pour 1.000 et produit-elle une sensation de chaleur dans les premières voies ou mêmes des nausées et parfois des vomissements. Elle est mieux supportée au titre de 0 gr. 80 pour 1.000 et au-dessous; dans ces conditions, on n'observe aucun signe d'intolérance.

Les expériences manquent pour dire quelle est l'action de la crésote sur le chimisme stomacal. Suivant Hayem, l'emploi prolongé de la créosote peut provoquer une gastrite interstitielle qui conduit à l'atrophie glandulaire.

Système nerveux. — A dose faible, l'action est nulle; chez l'homme les doses très élevées peuvent donner lieu à

des vertiges avec céphalalgie et des bouffées de chaleur au visage.

Après l'ingestion d'une dose élevée (huit gouttes pour 250 grammes d'eau chez le chien), la marche devient lente et difficile : on observe des soubresauts de tendons, du tremblement intermittent, des nausées et de l'amaigrissement. Enfin, à la dose massive de 7 à 8 grammes dans 15 grammes d'eau, la mort arrive dans un accès de suffocation (MIGUET).

Respiration. — A dose non mortelle, la créosote ralentit la respiration chez les animaux; le chiffre des mouvements respiratoires tombe de 80 à 16 par minute; on observe des pauses respiratoires parfois très longues. Ce ralentissement s'observe également chez l'homme (BOUCHARD). A dose toxique il se produit dans les bronches d'abondantes mucosités qui rendent la respiration de plus en plus difficile; la mort survient par embarras de la respiration. A l'autopsie, les poumons sont gorgés de sang brun.

Intolérance. — BURLUREAUX indique comme signe de l'intolérance la persistance du goût de créosote dans la bouche, les urines noires, les sueurs profuses durant sept à huit heures, l'apparition de vertiges, d'ivresse ou de torpeur, de l'hypothermie pouvant aller jusqu'à 33°; une hyperthermie pouvant aller jusqu'à 41° lui succède au bout de trois quarts d'heure à une heure.

Pour BURLUREAUX, ce qui caractérise la véritable intolérance, c'est la sensation de refroidissement avec hypothermie. Rapprochons cette symptomatologie de celle produite par l'intoxication phéniquée.

BURLUREAUX, FAISANS, ont observé des accidents cérébro-spinaux pseudo-méningitiques résultant de l'intoxication créosotée (sous l'influence de 4 grammes, 4 gr. 35 et 9 grammes de créosote) : fièvre, puis hypothermie, alternatives de torpeur et de délire hallucinatoire, hyperesthésie généralisée, mictions et garde-robes involontaires. Dans ces cas l'amélioration s'est produite le quatrième jour et la guérison le sixième.

Action thérapeutique. — L'activité thérapeutique de la créosote est dûe, pour une partie très importante, aux monophénols dont le pouvoir antiseptique est connu depuis longtemps. Ces corps ont été utilisés comme antiseptiques destinés à l'usage externe, mais il ne semble pas que l'on ait

tenté jusqu'ici d'utiliser leurs propriétés précieuses pour remplacer la créosote dont l'emploi est trop difficile.

Le Tricrésol sulfonate de calcium réalise donc le premier essai d'emploi thérapeutique d'un dérivé de monophénol de la créosote. Si, dans l'ensemble, les propriétés physiologiques générales de ce corps sont voisines de celles de la créosote telles que nous venons de les passer en revue, nous avons cru devoir consacrer quelques expérimentations à son étude pharmaco-dynamique. C'est cette étude qui fait l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE III.

Etude pharmaco-dynamique du Tricrésol sulfonate de calcium.

1° *Action sur le sang.* — Nous avons injecté dans les veines de toute une série de lapins du Tricrésol en solution à 10 0/0, à la dose de 0 gr. 25 par kilogramme de lapin. Nous extrayons de notre cahier d'expériences les chiffres suivants :

Action sur les éléments figurés du sang :

Lapin n° 214.

Date de l'injection.	Poids.	Hémoglobine.	Hématies.	Leucocytes.
2 mars 1926..... (avant injection).	1 kg. 155	78	7.500.000	7.500
	Injection intraveineuse de 0 gr. 25 par kgr.			
3 mars	1 kg. 050	75	5.518.000	6.200
	Nouvelle injection semblable.			
4 mars (matin)..	1 kg. 060	65	5.700.000	6.200
(soir)...	1 kg. 015	65	5.828.000	6.200
	Nouvelle injection semblable.			
5 mars	0 kg. 950	68	6.014.000	7.000

Lapin n° 59.

11 mars 1926.... (avant injection).	1 kg. 710	70	6.014.000	8.500
	Injection intraveineuse de 0 gr. 25 par kgr.			
12 mars	1 kg. 720	70	6.200.000	8.550
	Nouvelle injection semblable.			
13 mars	1 kg. 710	70	6.500.000	8.525
	Nouvelle injection semblable.			
15 mars	1 kg. 780	68	5.800.000	7.750
	Nouvelle injection semblable.			
16 mars	1 kg. 680	65	5.700.000	6.975
	Nouvelle injection semblable.			
17 mars	1 kg. 685	65	5.487.000	6.975
	Nouvelle injection semblable.			
18 mars	1 kg. 646	65	5.519.000	6.525

Ces expériences montrent que l'injection intraveineuse quotidienne n'a pour ainsi dire pas d'action sur le nombre de globules rouges et que leur rapport, malgré ces injections répétées dans le sang, reste constant en globules rouges et en globules blancs.

Toxicité.

Nous nous sommes proposé de rechercher les effets des injections sous-cutanées, intramusculaires et intraveineuses du Tricrésol sulfonate de calcium.

Nous avons, pour cela, employé des solutions variant de 1 à 10 0/0 et nous avons, en nous adressant aux cobayes, pu établir que, à ces concentrations, les injections intramusculaires et sous-cutanées sont bien tolérées et ne déterminent jamais de lésions locales : ni abcès, ni nécrose, ni même de rubéfaction au niveau de l'injection.

Nous extrayons de notre cahier d'expériences quelques-uns de nos résultats :

Injection sous-cutanée de 1 c.c. de solution à 1 0/0 :

Cobaye.	Injection.	Poids.
N° 47 :	sous-cutanée 1 c.c...	595 gr. le 31 mars.
		590 gr. le 30 avril.
		600 gr. le 2 mai.
		600 gr. le 4 mai.
N° 49 :	sous-cutanée 1 c.c...	510 gr. le 31 mars.
		520 gr. le 30 avril.
		510 gr. le 4 mai.
		510 gr. le 4 mai.

Injection sous-cutanée de 2 c.c. :

Cobaye.	Injection.	Poids.
N° 53 :	sous-cutanée 2 c.c...	740 gr.
		700 gr.
		720 gr.
		730 gr.
		740 gr.

Injection intramusculaire :

Cobaye n° 48.	Dose : 1 c.c.	Poids : 660 gr.
		665 gr.
		650 gr.
		650 gr.
		660 gr.

Cobaye n° 50.	Dose : 1 c.c.	Poids : 620 gr. 620 gr. 610 gr. 630 gr.
Cobaye n° 54.	Dose : 2 c.c.	Poids : 585 gr. 560 gr. 570 gr. 580 gr. 590 gr.
Cobaye n° 55.	Dose : 3 c.c.	Poids : 765 gr. 730 gr. 740 gr. 760 gr.

Injection intraveineuse. — Lapin n° 51.

Cet animal, qui pèse 1 kgr. 580, reçoit dans la veine marginale de l'oreille, pendant 4 jours de suite, 1 centigr. par kilogr., c'est-à-dire une injection de 1 cent. cube 5.

Le 30 avril, il pèse	.....	1 kgr. 540
Le 4 mai,	—	1 kgr. 470
Le 5 mai,	—	1 kgr. 470

et reprend son poids à partir du 10 mai.

Puis, on lui injecte, à partir du 11, 3 jours de suite, 10 cgrs. par kilogr., c'est-à-dire 1 cent. cube de la solution à 10 0/0.

Enfin, le 15 et le 16, il reçoit 30 cgrs. par kilogr.; son poids subit une légère diminution, tombe à 1 kgr. 440, puis à 1 kgr. 430, pour reprendre rapidement son poids normal.

Injection intraveineuse. — Lapin n° 52.

Poids : 1 kgr. 480. Reçoit, le 11 mai, 20 centigr. par kilogr., c'est-à-dire 30 centigrammes (3 c.c. de la solution à 10 0/0).

Cette dose est parfaitement tolérée; le poids, dès le 14, est de 1 kgr. 530 et l'animal ne présente aucune espèce de trouble ultérieur.

Injection intraveineuse. — Lapin n° 63.

Poids : 1 kgr. 470. Reçoit, le 15 mai, une injection de 73 centigr., c'est-à-dire 7 c.c. 3 de la solution à 10 0/0, c'est-à-dire 50 centigr. de produit actif par kilogr.

A la fin de l'injection on note un arrêt respiratoire; syncope avec même suppression du reflexe pupillaire. On pratique la respiration artificielle par expression et pression de la cage thoracique : l'animal revient à la vie, mais meurt le lendemain.

Nous n'avons donné ci-dessus que les expériences typiques sans vouloir faire l'énumération de toutes celles aux-

quelles nous avons procédé, qui ont consisté en somme à suivre pas à pas les effets des augmentations progressives des doses.

De l'ensemble, nous pouvons conclure que le Tricrésol sulfonate de calcium ne donne aucun trouble de la nutrition générale, aucune action nocive à mettre en évidence, jusqu'au moment où on arrive à la dose mortelle, qui est de 0 gr. 50 par kilogr. en injection intraveineuse, c'est-à-dire 30 grammes en injection intraveineuse pour un homme du poids de 60 kilogr.

Action sur la respiration en injections intramusculaires, sous-cutanées. — Aux doses de 0 gr. 01, à 0 gr. 40 par kgr. d'animal, les injections de Tricrésol, faites en une seule fois ou répétées tous les jours pendant une semaine ne présentent aucune action ni sur le rythme, ni sur l'amplitude respiratoire du cobaye et du lapin.

Action sur la pression artérielle. — Aux concentrations dont nous venons de parler, les injections intramusculaires et intraveineuses de Tricrésol n'ont aucune action sur le pouls ni sur la pression artérielle. Le tracé que nous présentons ici est un tracé obtenu à l'aide du manomètre à mercure relié avec la carotide du lapin, par l'intermédiaire d'un liquide citraté. L'injection du produit étant faite dans la veine marginale de l'oreille, à la dose de 0,30 de Tricrésol par kilogr. à un lapin de 1 kgr. 810. De tout le ruban du graphique, nous avons extrait plusieurs parties : la première comporte le tracé de la pression artérielle avant l'injection, pendant l'injection, et tout de suite après l'injection intraveineuse : la seconde correspond à 15 minutes après l'injection et la troisième à 30 minutes après.

L'examen de ces graphiques montre l'absence de toute influence gênante ou perturbatrice sur la respiration, le pouls et la pression artérielle.

Applications thérapeutiques. — Nous n'avons pu encore étudier l'action du Tricrésol sulfonate de calcium sur la tuberculose. Nous espérons avoir la possibilité d'apporter un complément à cette étude qui nous paraît, en raison des considérations théoriques et des résultats déjà acquis, être intéressante.

Nous nous sommes contentés de chercher dans quelle

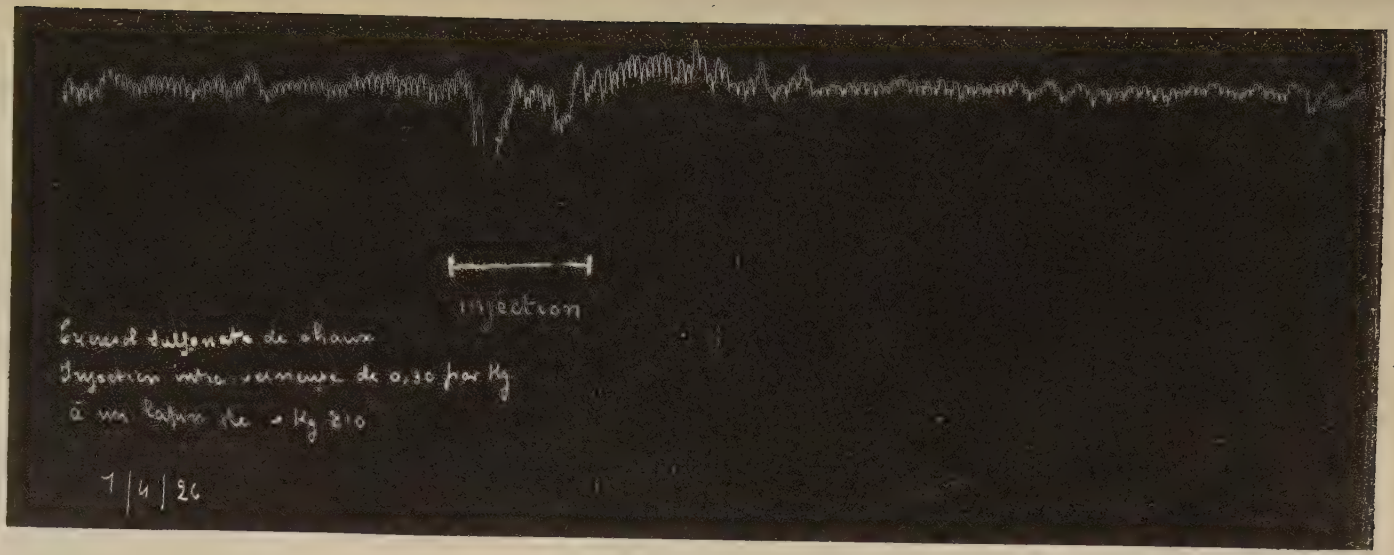


FIG. I. — INJECTION INTRAVEINEUSE DE 0 GR. 30 PAR KILOGRAMME.

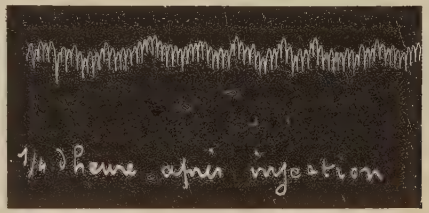


FIG. II. — 1/4 D'HEURE APRÈS L'INJECTION.

mesure le Tricrésol pouvait amener de soulagement chez des tousseurs affectés de maladies sérieuses, comme dans plusieurs cas de congestion pulmonaire dont nous rapportons les observations plus loin et d'affections moins graves, telles que bronchites aiguës, bronchites chroniques et même simples rhumes, au cours desquels la toux fréquente déterminait chez les malades un état de fatigue qui les empêchait de faire tout travail

En même temps que nous avons pu mettre en évidence l'action calmante du Tricrésol sur la toux qui diminue très rapidement en fréquence et en intensité chez les malades traités, et l'action sur l'expectoration qui est grandement facilitée, nous avons du même coup acquis une expérience extrêmement large, qui nous a convaincus de l'innocuité parfaite de l'agent thérapeutique que nous proposons.

Petit à petit, nous avons été amenés à augmenter la concentration du produit actif dans un sirop de sucre de 5 centigr. à 30 centigrammes par cuillerée à soupe. Nous avons administré ce sirop à la dose de six cuillerées par jour, dose qui a été largement dépassée, en particulier dans un résumé d'observation que nous rapportons plus loin, fait par un interne des hôpitaux qui en a absorbé 150 cent. cubes dans les 24 heures.

Outre l'action bien établie sur la toux et sur l'expectoration, nous n'avons pu, jusqu'à présent, noter d'action bien nette sur les signes physiques.

Dans aucun cas — même chez des malades à estomac fragile, chez les gastralgiques chroniques — nous n'avons noté le plus petit signe d'intolérance ni gastrique, ni gastro-intestinale.

Tous les malades prennent le produit avec plaisir, pourrons-nous dire, car il ne présente aucun goût. Inutile d'ajouter que toute notre expérimentation clinique a été faite avec un sirop contenant en solution le Tricrésol sulfonate de calcium à l'état pur, sans addition d'aucun autre agent : sédatif, balsamique ou autre.

Nous avons administré cette préparation à un nombre considérable de tousseurs, en particulier à une consultation d'une Compagnie de Chemin de Fer où tous les agents réclamaient ce médicament après les débuts d'essai sur quelques-uns de leurs camarades; puis à la consultation externe de l'hôpital de la Charité et de l'hôpital de la Pitié;

à quelques malades dans le service de M. le Docteur Weill-Hallé ; enfin dans le service de M. le Professeur agrégé Zoeller, au Val-de-Grâce, où son interne, M. Thiroloix, interne des hôpitaux de Paris, a bien voulu prendre pour nous quelques observations.

OBSERVATIONS

Observation I. — ***Bronchite*** (Hôpital de la Charité, service de M. le Dr Faroy).

B... Maurice, 28 ans, manœuvre. Vu, le 2 novembre 1925, à la consultation externe.

A. H. — Ne peut donner aucun renseignement, étant un enfant assisté.

A. P. — Pas de maladies contagieuses de l'enfance, mais dit avoir eu des convulsions, fièvre typhoïde à 12 ans.

Fait la guerre et est évacué en 1918, gazé.

Le malade est marié, a deux enfants bien portants et ne présente aucun stigmate de syphilis.

Pas de paludisme, pas d'alcoolisme.

Il vient consulter pour courbature généralisée.

La respiration est douloureuse, la faiblesse est grande; la toux fréquente et sans crachats.

Quoique le malade dise avoir eu la fièvre toute la nuit, la température ne dépasse pas 36°9.

Il s'agit d'un homme robuste, bien musclé.

Poumon : le sommet gauche est submat. La respiration est normale des deux côtés, sans bruit surajouté.

On lui donne, à la dose de 5 cuillerées à soupe par jour, du sirop au Tricrésol.

Le malade ne se présente plus à la consultation, mais sa femme revient chercher du médicament pour pouvoir continuer un traitement qui, dit-elle, fait à son mari le plus grand bien, la toux étant complètement disparue.

Elle a même administré à leur enfant, âgé de 3 ans, la dose de 3 cuillerées à soupe par jour parce qu'il toussait. L'enfant a été soulagé rapidement et la toux a disparu.

Observation II. — ***Bronchite*** (Hôpital de la Pitié, service de la consultation).

D... Marie, 48 ans, concierge. Se présente le 10 octobre 1925. Est souffrante depuis une huitaine de jours, se plaignant de céphalée et de toux opiniâtre.

A. H. — Le père est mort hémiplégique à 45 ans; la mère est morte paralysée à 63 ans.

A. P. — Rougeole et varicelle dans l'enfance. Deux fausses couches, deux enfants bien portants.

Examen. — La malade est grosse, pesant 77 kilogr. pour une taille de 1 mètre 55; est très congestive.

Examen des poumons. — Sonorité normale. Amplitude respiratoire égale des deux côtés. On ne note que des sibilances et des ronchus. Pendant toute la durée de l'examen, elle tousse fréquemment.

On prescrit le sirop au Tricrésol à la dose de 5 cuillerées par jour.

Le 14 octobre la malade tousse beaucoup moins et dit avoir été soulagée dès le deuxième jour du traitement.

Observation III. — ***Bronchite grippale*** (Hôpital de la Pitié. consultation externe).

C... Auguste, 32 ans, infirmier.

Il est présenté à la consultation par sa femme, infirmière du service, parce qu'il tousse sans arrêt depuis une quinzaine de jours après avoir eu la grippe.

A l'auscultation on trouve dans les deux poumons en avant et en arrière des gros ronchus et des sibilances perceptibles aux deux temps, et à la radioscopie le sommet gauche s'éclaire mal à la toux et l'aorte se montre dilatée, quoiqu'on ne trouve aucun signe fonctionnel, ni stéthoscopique.

Le malade se plaint surtout de sa toux qui, dit-il, est très pénible.

On lui donne un sirop au Tricrésol à prendre à la dose de six cuillerées à soupe parjour.

Le malade est revenu le 13 octobre et dit n'avoir plus toussé à partir du 4e jour de traitement. A l'auscultation, on constate la disparition complète de tout signe stéthoscopique.

Observation IV. — ***Bronchite au cours d'une convalescence d'angine*** (Val-de-Grâce, Service des contagieux).

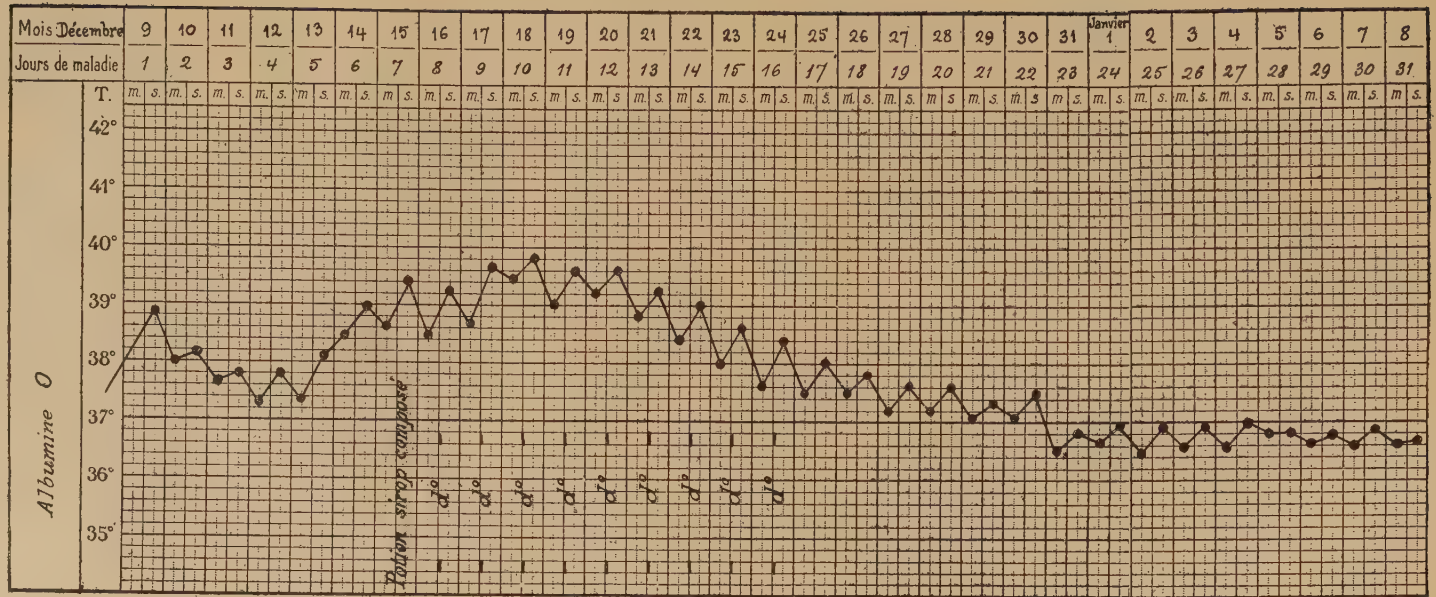
Le M... C..., 22 ans. Ce malade, entré dans le service pour une angine à marche normale, fait au cours de la convalescence une bronchite banale. La toux s'installe, est fréquente, s'accompagnant d'une expectoration banale dans laquelle l'examen microbien ne révèle rien de particulier. La température s'élève à 39°, 39°4 et 39°8.

A l'examen on perçoit de gros ronchus et des sibilances nombreuses au niveau des grosses bronches.

Le Tricrésol est administré dès le deuxième jour de cette complication à raison de 4 cuillerées à soupe par jour. Dès le deuxième jour, la toux est moins fréquente et l'expectoration plus aisée. Dès le quatrième jour la température commence à baisser et descend en lysis sans que l'on puisse cependant noter pendant ce temps de changement net dans les signes physiques. Le malade est apyrétique au quatorzième jour.

Le Tricrésol sulfonate de calcium, sans avoir présenté d'action sur les signes généraux, a produit nettement dès le début une diminution de la toux et une facilité plus grande d'expectoration.

Observation IV.



Observation V (Personnelle). — ***Bronchite.***

Pierre B..., 45 ans, industriel.

A. H. — Mère bien portante; père décédé.

A. P. — Rien à signaler. Etat pulmonaire généralement bon.

Le 10 janvier 1926, le malade a ressenti brusquement des frissons, accompagnés de douleurs lombaires, céphalée légère. Dans la soirée, il éprouve des picotements rétro-sternaux et laryngés qui provoquent la toux. Enrouement de la voix. La toux est sèche avec rejet de quelques filaments de mucus. Courbature et abattement très marqués. Température vespérale : 39°2.

Le lendemain, la fièvre a augmenté : 39°8. L'abattement est très marqué. Les signes respiratoires s'accusent. On entend quelques râles de bronchite. Toux quinteuse fatigante apparaît avec catharre trachéo-bronchique plus marqué que la veille. Céphalée persistante. Courbature générale.

Le traitement indiqué est le repos au lit; diète, tisanes, gargarismes boriqués. Aspirine : 1 gramme.

On prescrit le sirop au Tricrésol sulfonate de calcium à raison de 6 cuillerées à soupe par jour.

Le 12 janvier. — Sensiblement même état. Température : 39°5. Expectoration un peu plus épaisse. A l'auscultation, râles de bronchite franche.

Le 13 janvier. — Température : 39°2. Mêmes signes à l'auscultation. Expectoration toujours épaisse. Le sirop est continué comme seul traitement.

Le 14 janvier. — Température : 38°8. Les râles sont plus humides. L'expectoration un peu moins épaisse. L'état général est meilleur, l'abattement et la courbature moins intenses.

Le 15 janvier. — Température : 38°2. Râles nettement humides. Crachats moins épais. Le malade commence à demander à manger.

Le 16 janvier. — Température : 37°8. Amélioration de l'état général.

Le 17 janvier. — Température : 37°5. Râles beaucoup moins nombreux. L'expectoration (plus claire) diminue. Toux plus rare.

Le 18 janvier. — Amélioration des signes pulmonaires. Température normale.

Le 19 janvier. — Température normale. Etat général très bon. Le sirop Tricrésol est continué encore 2 jours. Le malade reprend ses occupations habituelles.

Observation VI (Personnelle). — ***Bronchite grippale.***

P. D..., 46 ans.

A. H. — Parents bien portants.

A. P. — Grippe en 1920. En 1922, bronchite grippale ayant semblé tendre à la chronicité par persistance de la toux et des râles des deux côtés. Cependant tout est rentré dans l'ordre pendant la bonne saison ,jusqu'à cette année.

Le 25 janvier dernier, le malade ressent une courbature généralisée qui le force à se mettre au lit. La fièvre est de 38°.

Catharre oculo-naso-pharyngé. Mais l'auscultation ne découvre rien dans les poumons. Aucun autre traitement que repos, tisanes, aspirine et teinture d'iode.

Le 26 janvier. — Température : 37°8.

Le 27 janvier. — Température : 37°5.

Tout semble devoir se terminer simplement et bien que le malade soit encore assez abattu, il veut sortir, malgré la défense et reprendre ses occupations.

Le 29 janvier, au soir, le malade est repris brusquement de frissons et courbature. Il souffre de larmoiement, enchifrènement et douleur au niveau des sinus frontaux. Il ressent un picotement pénible au fond de la gorge. A l'examen, le pharynx est rouge et les amygdales tuméfiées.

Très rapidement les signes respiratoires prennent une place importante.

Les 30 et 31 janvier, avec une température de 39°5, on constate des râles de bronchite des deux côtés, mais surtout à gauche. La toux est fréquente et pénible. Le malade expectore des crachats épais.

On traite le malade par la diète lactée. Ventouses, et on commence l'administration du sirop au Tricrésol sulfonate de calcium, à raison de 6 cuillerées par jour.

Le 1er février, la température se maintient. Grand abattement. Les signes respiratoires s'accentuent.

Le 2 février. — Gros râles humides et expectoration légèrement purulente. Pénibles quintes de toux. Respiration assez pénible. Le sirop est continué aux mêmes doses.

Les 2 jours suivants, la température se maintient à 38°. L'expectoration est toujours épaisse. Le malade dort mal.

Mais le 6 février, au matin, la température n'est plus que de 37°5. On note une amélioration sensible. Expectoration plus claire.

Le 7 février, on constate une amélioration plus sensible encore. Les signes pulmonaires s'amendent avec une grande rapidité. La toux est moins fatigante; les crachats plus aérés se raréfient.

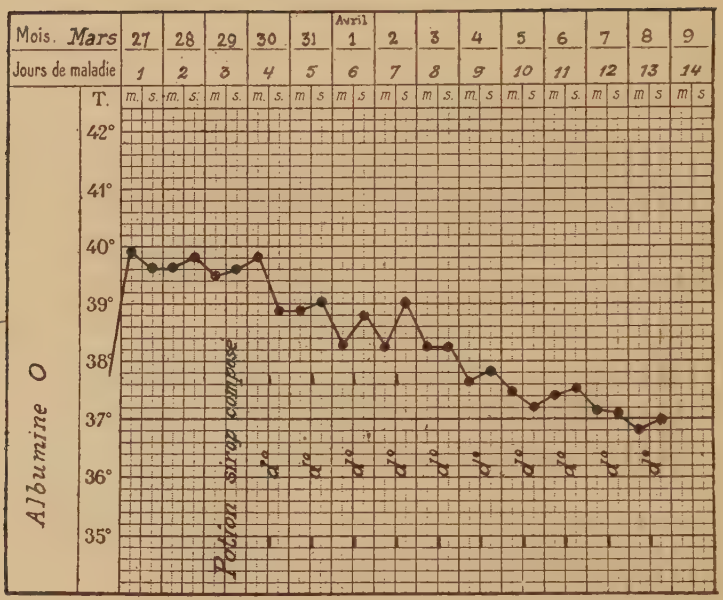
Le sirop est continué encore 3 jours. A partir de ce moment, les signes pulmonaires évoluent rapidement vers la guérison et l'état général du malade est bon. Température : 37°.

Observation VII. — ***Bronchite banale*** (Val-de-Grâce, Service des contagieux).

B..., soldat, 20 ans. Le malade, entré pour une angine, présente avec une toux extrêmement fréquente une expectoration muco-purulente. les signes généraux sont très marqués. A l'examen, on note des râles de bronchite diffuse et le traitement au Tricrésol est institué aussitôt.

L'amélioration est très rapide : la toux s'espace et l'expectoration se tarit. La température descend et arrive à la normale. La guérison est définitive le dixième jour.

OBSERVATION VII.



OBSERVATION VIII. — ***Bronchite légère*** (Hôpital de la Charité, consultation).

B..., interne des hôpitaux. Ce malade, pour un gros rhume avec toux violente, a pris en 24 heures, 150 cent. cubes de la solution de Tricrésol et s'en déclare enchanté.

Dès le lendemain de cette administration énergique, le malade ne toussait plus du tout, pouvait parler sans fatigue et, suivant sa propre expression, a senti son rhume « envolé ».

Trouve ce médicament bien supérieur à toutes les préparations qu'il connaît.

OBSERVATION IX (Notes très résumées). — ***Bronchite banale*** (Val-de-Grâce, Service des contagieux).

B..., soldat, 21 ans.

D..., caporal, 22 ans.

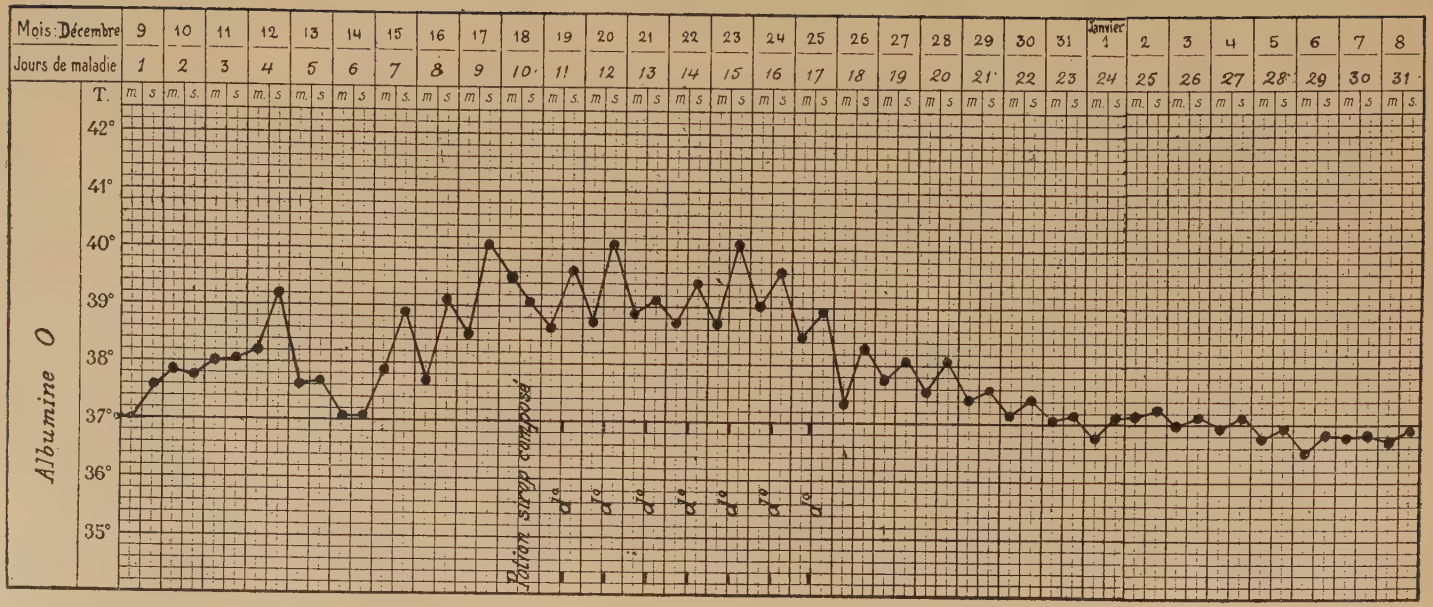
T..., soldat, 21 ans.

E..., caporal, 23 ans.

Tous ces malades atteints de bronchite banale, ont été traités par le Tricrésol qui, dans tous les cas, a apporté une amélioration rapide et une diminution considérable de la fréquence et de l'intensité de la toux.

A la consultation externe de l'hôpital de la Pitié, 4 malades ont été mis au traitement :

Observation XI.



Un emphysémateux avec bronchite chronique;

Une bronchite chronique chez un vieillard;

Un réformé de guerre à 100 pour 100 pour bacillose;

Une femme bronchite aiguë et fièvre.

Tous ces malades qui étaient des gros tousseurs ont été rapidement améliorés.

Observation X. — ***Angine diphtérique avec signes de congestion d'une base*** (Val-de-Grâce, Service des contagieux).

G..., soldat, 22 ans. Ce malade était entré dans le service pour angine diphtérique avec signes de congestion pulmonaire à la base droite. Installation du traitement sérothérapique.

Les phénomènes pulmonaires évoluent parallèlement aux phénomènes angineux. La toux est fréquente avec une expectoration banale. Puis, à la base droite s'installe une large zone de submatité, augmentation des vibrations et à ce nouveau foyer des râles fins.

Traitement à l'aide du Tricrésol. La toux diminue rapidement d'intensité et la tempértaure tombe au dixième jour.

Observation XI. — ***Congestion pulmonaire*** (Val-de-Grâce, Service des contagieux).

G..., caporal, 22 ans. Le malade est entré pour une amygdalite double qui est complètement guérie au sixième jour. Après 2 jours d'apyrexie, la température monte à 38° le matin, puis à 39° le soir et le malade se plaint d'un violent point de côté avec une dyspnée légère. La toux s'installe et l'expectoration devient rouillée; le surlendemain soir, la température est à 40°.

A l'examen, le malade, très abattu, présente une zone de matité à la base gauche; les vibrations sont augmentées et on note à l'auscultation un foyer de râles sous-crépitants. Il n'y a pas de souffle.

On administre le Tricrésol : la toux persiste pendant deux jours encore, puis s'atténue progressivement. Peu à peu les signes cliniques s'améliorent et, le onzième jour, chute de la température. Au cours de la convalescence qui s'installe, la submatité à la base persiste, mais la toux reste très espacée et l'expectoration banale. Au quinzième jour, guérison définitive.

Observation XII. — ***Congestion pulmonaire*** (Val-de-Grâce, Service des contagieux).

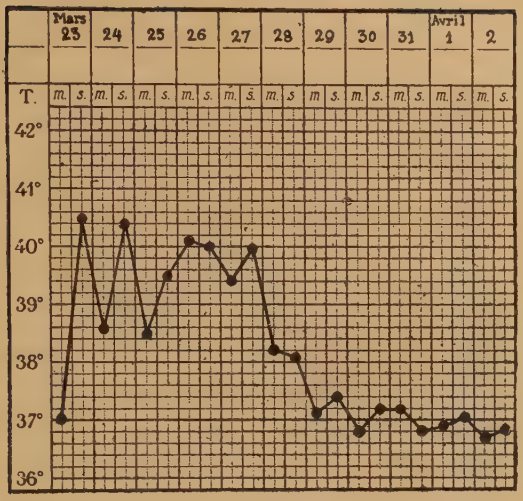
G..., soldat, 21 ans. Congestion pulmonaire de la base gauche au cours d'une rougeole. Dès le cinquième jour de la maladie la température monte à 40°6 et l'on trouve un gros foyer à la base gauche avec matité et augmentation des vibrations.

L'auscultation révèle un foyer de râles fins, mais pas de souffle. La toux est fréquente et fatigante; l'expectoration légèrement rouillée.

Traitement au Tricrésol.

La toux diminue rapidement de fréquence et d'intensité. La

OBSERVATION XII.



chute de la température est complète au sixième jour ainsi que la disparition des signes physiques et fonctionnels.

OBSERVATION XIII. — ***Bronchite chronique et congestion*** (Val-de-Grâce, Service des contagieux).

G..., sergent, 22 ans. Congestion pulmonaire chez un ancien bronchitique. Le malade, avec une température de 40°, entre avec des signes de bronchite diffuse avec expectoration muco-purulente abondante.

L'état général est très mauvais.

L'examen des crachats est négatif au point de vue de la recherche des bacilles de Koch.

Traitement au Tricrésol. — La température, après être rapidement descendue, remonte au huitième jour et on trouve à la base droite des signes de congestion pulmonaire (râles fins, pas de souffle).

Le traitement est continué. On note surtout une amélioration assez rapide des signes fonctionnels et peu à peu l'état général s'améliore et les signes physiques redeviennent normaux. Le malade peut partir en convalescence, extrêmement amélioré.

OBSERVATION XIV. — ***Congestion pulmonaire*** (Val-de-Grâce, Service des contagieux).

R..., sergent, 22 ans. Malade présentant un état typhoïde avec localisation du poumon droit. Ce malade, depuis trois semaines, présente une toux fréquente et fatigante. L'amaigrissement est considérable, la température oscille entre 39°-40°.

On trouve de la matité du haut jusqu'en bas du poumon droit. Les vibrations sont augmentées au sommet et à la partie malade et complètement abolies à la base.

L'auscultation révèle un gros souffle inspiratoire et tout autour des râles de congestion. L'expectoration est muco-purulente avec quelques crachats hémoptoïques.

Jamais de bacilles de Koch.

Après quelques jours d'administration du Tricrésol les signes physiques persistent.

Il y a une légère diminution des signes de congestion autour du foyer, mais la toux incessante diminue de fréquence.

Observation XV. — (Val-de-Grâce, Service des contagieux.)

H..., soldat, 21 ans. Type corticopleurite. Chez ce malade, dont la température oscille entre 37°5 et 39°, le Tricrésol donne une diminution légère de la toux, mais n'a aucune influence sur les signes généraux et sur les signes physiques.

Puis, apparition d'une quantité importante de liquide à la base. — Le Tricrésol est supprimé.

Observation XVI (Personnelle). — ***Bronchite chronique.***

P. D..., 40 ans.

A. H. — Père mort de néphrite chronique.

A. P. — Le malade, de constitution assez robuste, a joui d'une bonne santé jusqu'à la guerre, bien qu'ayant toujours présenté depuis sa jeunesse une certaine sensibilité des voies respiratoires supérieures, se traduisant par des angines, rhumes et rhino-pharyngites assez fréquentes. Cependant pas de végétations adénoïtes du pharynx nasal.

Pendant la guerre, l'hiver 1915-1916, a contracté au front une bronchite chronique aiguë dont il a négligé le traitement et qui a récidivé, mais sans complication. Depuis cette époque, il a eu pendant les saisons d'hiver de nombreuses rechutes de bronchite chronique. Très sensible aux temps humides, tandis que la belle saison se passe bien.

Chaque poussée de bronchite dure en moyenne de 15 jours à 3 semaines, avec expectoration souvent muco-purulente. Le malade s'est toujours traité jusqu'ici par la révulsion, les potions classiques au benzoate de soude-tolu-codéine-aconit, par les sulfureux et par les opiacés. La créosote, essayée à diverses reprises et sous différentes formes, a toujours été mal tolérée et abandonnée.

Le 15 février 1923, le malade contracte une grippe assez sérieuse avec manifestations pulmonaires. Foyers de congestion aux deux bases. Expectoration abondante franchement muco-purulente. 39°9 au début. Le traitement classique de la grippe est institué et la maladie est améliorée en 3 semaines.

Cependant le médecin traitant signale dans la suite une zone de submatité très légère au sommet droit et un peu d'obscurité respiratoire dans la région sous-claviculaire droite et conseille un examen total, pratiqué en septembre 1923.

L'examen bactériologique ne décèle rien. L'examen radioscopique non plus. Les poumons s'éclairent normalement à la toux.

Dans les urines, ni albumine, ni sucre.

Enfin le malade n'a jamais eu d'hémoptysies, jamais d'amaigrissement.

Maladie actuelle. — Le 5 décembre 1925, à la suite d'un refroidissement humide de la température, le malade commence à tousser. Le début de la maladie est marquée par la température à 38°2, coryza, avec enrouement et raucité de la voix, courbature. Douleurs lombaires, céphalée assez vive. Le malade se plaint surtout d'un picotement et d'une sensation de brûlure rétro-sternale (constatée d'ailleurs dans toutes les crises du malade avec la même intensité) qui provoque une toux quinteuse fatigante, avec recrudescence des quintes le matin et le soir. La sensation des douleurs thoraciques est très marquée.

6 décembre 1925. — 38°5. Céphalée. Courbature. A l'auscultation, râles ronflants. Expectoration pénible et visqueuse.

7 décembre. — La température se maintient à 38°5-38°2. A l'auscultation, respiration normale. Râles de bronchite. Toux quinteuse.

Douleurs thoraciques très vives.

Le malade ne s'est traité jusqu'ici que par la révulsion (ventouses sèches et aspirine).

On conseille le sirop au Tricrésol sulfonate de calcium, à raison de 6 cuillerées par jour.

8 décembre. — Même état. 38°2. Le malade continue à prendre son sirop.

9 décembre. — Le malade constate que la sensation de chaleur rétro-sternale disparaît ainsi que l'état saburral de la langue. Les douleurs thoraciques sont moins vives. Les râles sont plus humides et l'expectoration plus abondante et plus épaisse et légèrement muco-purulente.

10 décembre. — 37°8 le soir.

La fièvre tombe dans la journée. Plus de céphalée. Plus de sensation de constriction au niveau de la gorge. Une amélioration sensible paraît se manifester. La température n'est plus que de 37°2 dans la journée; 37°8 le soir. A l'auscultation, les râles sont plus humides, l'expectoration encore assez épaisse. Mais les douleurs thoraciques ont disparu.

11 décembre. — Température normale. Râles humides; crachats muqueux sans pus.

12 décembre. — Même état. Le catarrhe trachéo-bronchique a diminué.

13 décembre. — La toux est plus rare et fait place à une expectoration plus aérée. Les crachats se raréfient.

14 décembre. — L'état général du malade est devenu bon. Le sirop au Tricrésol sulfonate de calcium est continué encore 3 jours. Il est toujours bien supporté, sauf légère constipation.

Nous sommes donc en présence d'une poussée de bronchite chronique, qui, d'après les premiers symptômes, paraissait devoir être assez sérieuse, et qui a évolué en 8 jours seulement, avec l'emploi du sirop au Tricrésol sulfonate de calcium comme seul agent pharmaco-dynamique.

Observation XVII (Personnelle). — ***Bronchite chronique.***

R. de la B..., 35 ans.

A. H. — Rien à signaler.

A. P. — Scarlatine et rougeole dans l'enfance. Rien à signaler depuis.

Atteint depuis 1919 de bronchite chronique consécutive à des poussées de bronchite aiguë, négligées pendant la guerre. Ces poussées réapparaissent tous les hivers, ont pour caractéristiques d'être longues et traînantes, n'évoluant jamais en moins d'un à deux mois, avec signes pulmonaires bien caractérisés. Le malade tousse en général beaucoup, mais expectore modérément. Il se soigne régulièrement par les ventouses, les potions opiacées, créosotées et la médication classique.

La maladie actuelle date du 1er février dernier. Le malade, à la suite d'un refroidissement, commence à tousser. Le début est marqué par un coryza intense, avec larmoiement, enchifrènement, catarrhe laryngo-pharyngé. Très rapidement les signes pulmonaires apparaissent, et 3 jours après, on constate à l'auscultation de gros râles ronflants disséminés des deux côtés. Le malade expectore de nombreux crachats muqueux, aérés, puis devenant rapidement plus épais. La température est de 37°8. Céphalée légère. Courbatures. Quelques frissons la nuit.

Le 4 février, le malade ne s'est encore traité que par la diète lactée, le pyramidon contre la douleur et la fièvre, et les tisanes chaudes. La température reste à 37°8.

On pense alors à lui administrer le sirop au Tricrésol sulfonate de calcium, que l'on prescrit à la dose de 4 cuillerées par jour, sans autre thérapeutique.

Ce traitement est parfaitement toléré. Pendant 3 ou 4 jours, on note la persistance des râles ronflants et de l'expectoration. Mais celle-ci ne devient jamais purulente. La fièvre décroît lentement. Puis, à partir du 8 février, les signes respiratoires s'amendent avec une grande rapidité, et la toux elle-même, si persistante et opiniâtre dans les poussées habituelles du malade, disparaît au bout de 10 jours, sans autre traitement que celui que nous venons d'indiquer.

Le malade attribue au traitement par le Tricrésol cette évolution rapide et inaccoutumée vers la guérison de sa poussée de bronchite chronique.

Observation XVIII. — ***Bronchite chronique*** (Hôpital de la Charité).

Le M..., 45 ans. Entré le 12 septembre 1925. Lit 39, salle Vulpian.

A. H. — Rien à signaler.

A. P. — Fièvres éruptives dans l'enfance. A partir de 30 ans, à la suite d'un chaud et froid, le malade fait des bronchites fréquentes.

A l'entrée, la température oscille entre 38°-39°. Les crachats sont abondants et l'auscultation montre des râles de bronchite disséminés sur toute l'étendue des deux poumons.

Le cœur est normal, le pouls à 80.

Administration de sirop au Tricrésol qui a pour résultat d'amener une diminution très rapide de l'intensité et de la fréquence de la toux; la température tombe petit à petit, mais les signes stéthoscopiques s'amendent plus lentement.

Sort complètement guéri le 20.

Observation XIX. — ***Bronchite avec emphysème*** (Hôpital de la Charité, salle Vulpian, lit 21).

C... Michel, homme de 46 ans, entré pour amaigrissement progressif, asthénie, toux persistante.

A. H. — Rien à signaler.

A. P. — Peintre, a eu à plusieurs reprises des coliques de plomb.

Fait la campagne. Blessé en 1915, gazé en 1916. Evacué deux fois en 1916 pour bronchite et a eu des accès palustres vers la même époque.

Evacué vers un sanatorium, passe six mois à Alix (Rhône); deux mois après est dirigé près de Laval où il reste six mois.

A cette époque l'examen bactériologique est positif quant au bacille de Koch.

Il est réformé, en fin 1917, avec 80 0/0.

Entre à l'hôpital le 26 septembre 1925. Homme très amaigri avec un déchaussement dentaire, suite de saturnisme probable.

Poumon : La percussion donne une sonorité exagérée à droite, diminuée à gauche, avec de la submatité aux deux sommets. Des sibilances et des râles aux deux temps dans toute l'étendue des deux poumons, mais surtout abondants dans la partie médiane du poumon droit.

Température : 38°5. Wassermann négatif; bacilles de Koch négatifs; crachats muco-purulents; nummulaires abondants.

La température oscille entre 37°5 et 39°.

Cryogénine le 15 et le 17, sans action sur la température. A partir du 18, on donne chaque jour 5 cuillerées à soupe du sirop au Tricrésol. La toux diminue rapidement d'intensité pour disparaître vers le 30 octobre, cependant que les signes stéthoscopiques restent inchangés.

Observation XX (Personnelle). — ***Bronchite et emphysème.***

Mme M..., 38 ans.

A. H. — Rien à signaler.

A. P. — Depuis 3 ans, atteinte d'emphysème; a présenté des bronchites emphysémateuses presque chaque année.

Au début de février dernier, la malade atteinte d'une grippe légère, présente les signes cliniques ordinaires, mais plus accusés. Température : 38°9. Dyspnée assez accusée. Pouls petit.

A l'auscultation, diminution du murmure vésiculaire. Inspiration humée. Expiration prolongée et sifflante. Quintes de toux répétées et besoin de tousser incessants. Crachats muqueux à droite et à gauche; râles ronflants et sibilants.

On prescrit les ventouses et le sirop au Tricrésol, à raison de 4 cuillerées par jour.

Pendant les deux jours suivants, les symptômes généraux restent les mêmes. La respiration est toujours un peu gênée. 4 jours après, la dyspnée est moins marquée; les crachats sont plus aérés, spumeux. Température : 37°5. On entend toujours de nombreux râles sibilants.

Les quatre jours suivants, sous l'influence de la même médication, une amélioration se manifeste. Les signes d'emphysème diminuent. Il n'y a plus de fièvre, et l'état général surtout devient meilleur.

5 jours après, la malade est en pleine convalescence. Quelques râles sont encore entendus, mais il semble que le traitement ait permis à la grippe d'évoluer sans complication, sur un terrain emphysémateux particulièrement difficile à améliorer.

Observation XXI. — ***Bronchite et état pulmonaire suspect.***

L..., Germain, 62 ans.

A. H. — Pas de renseignements.

A. P. — Pleurésie droite en 1916. Grippe en 1918. Depuis cette époque le malade prétend avoir toujours « mal respiré » et être sujet à des étouffements fréquents.

Se présente à la consultation le 2 octobre 1926 avec une température de 38°5.

Il s'agit d'un homme de forte stature, voûté : facies amaigri. Le thorax, bien développé, présente des cicatrices de ventouses scarifiées nombreuses aux deux bases.

Il vient consulter parce que, dit-il, depuis 8 jours il tousse et crache sans arrêt et respire difficilement.

A l'auscultation, une respiration fréquente et de faible amplitude est accompagnée de gros râles humides disséminés dans toute l'étendue des poumons, perceptibles en avant et en arrière aux deux temps. La percussion est normale partout, excepté dans la fosse sous-épineuse gauche où il existe une zone de matité franche.

Examen radiocopique. — Amplitude respiratoire faible ; adhérences du côté de l'hémidiaphragme droit. Gros ganglions hiliaires. Assombrissement général des deux champs pulmonaires sans éclaircissement à la toux.

Examen microscopique. — Flore banale sans bacille de Koch.

On lui donne du sirop à prendre à raison de 5 cuillerées à soupe par jour. Le malade se présente le 10 pour réclamer un nouveau flacon du médicament qui, dit-il, l'a bien dégagé. La toux a considérablement diminué, la fièvre est tombée, mais l'état pulmonaire reste stationnaire.

CONCLUSIONS

1° — Le Tricrésol sulfonate de calcium est dérivé d'un des produits actifs de la créosote.

2° — Il ne présente ni goût, ni odeur déplaisante, ce qui rend son administration très facile.

3° — Il ne provoque jamais d'intolérance, ni gastrique, ni gastro-intestinale.

4° — Ce corps a une action très nette sur la toux et sur l'expectoration.

La toux diminue rapidement de fréquence et d'intensité; l'expectoration est rendue plus facile, puis est rapidement tarie.

5° — Il est très soluble dans l'eau et peut facilement être présenté sous forme de sirop.

6° — Ce sirop titrant 0 gr. 30 par 15 c.c. sera donné à la dose de six cuillerées à bouche par jour.

VU.le Doyen
H.ROGER

VU.le Président
P.CARNOT

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

BARBIER. — *Revue Internationale de la tuberculose*, 1908.

REICHENBACH. — *J. fur Chem. und Phys. de Schweiger*, 1832.

HLASWETZ et BARTH. — *J. f. prakt. Chem.*, 1858.

SAVOIRE. — Créosote et Tuberculose (*Acad. Méd.*, 1898).

FEINDEL. — Articles Créosote; Créosols; Crésylos; Méthylphénol (*Prat. Médico-Chirurgicale*, T. I).

SCHOULT et REMLINGER. — Créosote (Infections broncho-pulmonaires aiguës non tuberculeuses) (*Acad. Méd.*, 1899).

BEHAL et CHOAY. — *Soc. de Pharm.*, Paris, 1894.

BRAVET. — *Thèse*, Paris, 1878.

BOUCHARD. — Thérapeutique des malades infectieux, Paris, 1889.

BURLUREAUX. — Pratique de l'antisepsie, Paris, 1892.

BURLUREAUX. — Traitement de la tuberculose par la créosote, Paris, 1894.

FAISANS. — *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1896.

GILBERT. — *Soc. de Biol.*, 1897.

FERRAND. — *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1894.

RICHAUD. — *Thèse*, Paris, 1898.

BERNHEIM. — La tuberculose et la médication créosotée, Paris, 1901.

LOROT. — Les combinaisons de la créosote dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (*Thèse*, Paris, 1899).

Moderne Imprimerie, 37, rue Gandon, Paris.

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

1 Dumes.